

När behövs ASA vid behandling av typ 2-diabetes?

Läkemedel som hämmar blodplättarnas funktion används för att minska kranskärslsjukdomshändelser hos personer med typ 2-diabetes. ASA har en etablerad ställning inom sekundärprevention. Inom primärprevention hör ASA inte till medicineringen för alla utan det är nödvändigt att överväga hur stor risken för en kranskärslshändelse är. Den största biverkningen i samband med användningen av ASA är blödningar i mag-tarmkanalen.

Typ 2-diabetes är förenad med en 2–4 gånger större risk att dö i komplikationerna av en kardiovaskulär sjukdom jämfört med personer som inte har diabetes. Risken är större både hos män och kvinnor. En central händelse är att artärerna hårdnar och trombos, dvs. en blodpropp uppkommer (Davi och Patrone 1997) Genom att förhindra blodplättarnas funktion är det möjligt att inverka på uppkomsten av trombos.

Blodplättarna hos personer med diabetes reagerar i provrörsförhållanden betydligt kraftigare på många externa faktorer än blodplättarna hos friska personer. Hos diabetiker är blodplättarnas reaktivitet och aggregeringsegenskaper beroende av den rådande sockernivån och sockertoppar efter en måltid (Santilli etc. 2010). Ökad produktion av tromboxan är en mycket viktig mekanism. Tromboxan ökar kraftigt vasokonstriktionen, dvs. att blodkärlen drar ihop sig, och blodplättarnas aggregering, dvs. att de klumpar ihop sig.

ASA förhindrar uppkomsten av tromboxan i blodplätten

Acetylsalicylsyra (acetylsalicylic acid, ASA) förhindrar syntesen av tromboxan genom att acetylera cyklooxygenasen (COX-1). Små doser ASA har påvisats minska kardiovaskulära händelser hos såväl kvinnor som män som insjuknat i arterioskleros (s.k. sekundärprevention). Metaanalyser och nyare undersökningar pekar på att resultaten av förhindrandet av blodkärlshändelser är mer anspråkslösa vid primärprevention (tabell 1).

Salicylat är ett av de äldsta kända växtextraktbaserade läkemedlen (Jack 1997). Vi har fortfarande bristfälliga kunskaper om dess verkningsmekanismer och medicinala egenskaper. Acetylering av salicylat introducerade på marknaden för över 100 år sedan aspirin som blev den mest använda och sålda värkmedicinen (Jack 1997) och prototypen för smärtstillande medel (non-steroidal anti-inflammatorisk drog, NSAID).

Salicylat verkar i likhet med dess acetylerade version inte bara på värk och blodplättar utan även på inflammationsreaktionen, insulinkänsligheten och blodsockernivån (Yuan etc. 2001). De nyaste observationerna hänför sig till aspirinets egenskap som förebygger tjocktarmscancer (Cook etc. 2013). De största problemen med aspirin har samband med blödningar speciellt i tarmområdet.

I fråga om aterotrombos har aspirin förmåga att irreversibelt inaktivera blodplättarnas COX-1-aktivitet. ASAs inverkan på uppkomsten av tromboxan sträcker sig över blodplättens livscykel (ca 7–10 dygn). Det finns relativt litet forskningsdata särskilt gällande typ 2-diabetiker. Dosen som används och doseringsfrekvensen baserar sig på undersökningar av personer som inte har diabetes (Pignone etc. 2010). Det finns inga säkra uppgifter om så kallad ASA-resistens vid hyperglykemiska tillstånd.

De flesta behandlingsrekommendationerna uppger för typ 2-diabetiker samma ASA-dos som för personer som inte har diabetes och dosen som tas en gång per dag varierar mellan 75 mg och 160 mg (Rydén etc. 2013). Doseringsfrekvensen kan vara otillräcklig för typ 2-diabetiker som har ökad nybildning av blodplättar (Rocca etc. 2012).

ASA för sekundärprevention till typ 2-diabetiker

I flera undersökningar påvisas att ASA minskar kardiovaskulära händelser med i genomsnitt en fjärdedel hos personer som insjuknat i arterioskleros. Av denna orsak rekommenderas ASA vid sekundärprevention när patienten haft hjärtinfarkt, ett blodkärlsinslag har gjorts eller patienten har ischemisk störning av blodflödet till hjärnan eller benischemi (tabell 2).

En av de mest omfattande undersökningarna är Antiplatelet Trialists' Collaboration. I den konstaterades att man med ASA uppnår samma nytta hos personer med manifest kardiovaskulär sjukdom oberoende av om de hade diabetes. I undersökningen deltog cirka 4 500 diabetespatienter (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994).

Tabell 1. Antitrombotisk behandling av diabetiker med läkemedel som förhindrar blodplättarnas funktion (bearbetad, Rydén etc. 2013). Evidensgrad: A är den starkaste. Rekommendationsnivå: 1 är den starkaste.

Rekommendation	Evidensgrad	Rekommendationsnivå
Primärprevention: diabetes och låg kardiovaskulär risk, ASA rekommenderas inte	A	3
Primärprevention: hög kardiovaskulär risk (> 10 % risk under de följande 10 åren), ASA rekommenderas utifrån individuell prövning	C	2
Sekundärprevention: ASA 75–160 mg/dygn	A	1
Sekundärprevention, ASA-allergi: klopido­gre­l 75 mg/dygn	B	1
Diabetes, akut koronarsyndrom: • P2Y12-receptorblockerare (klopido­gre­l eller prasugrel) i 1 års tid efter händelsen • om ballongvidgning: prasugrel eller ticagrelor	A	1

Tabell 2. ASA hos typ 2-diabetespatienter (bearbetad, ADA 2013).

1. Användning av ASA rekommenderas vid sekundärprevention när patienten haft hjärtinfarkt, ett blodkärlsinslag har gjorts

eller patienten har ischemisk störning av blodflödet till hjärnan eller benischemi. Dosen är 75–160 mg per dag som engångsdos.

2. Användning av ASA i primärpreventionen rekommenderas när risken för kranskärlshändelse är stor, dvs. över 10 % under de följande 10 åren. Detta omfattar största delen av över 50-åriga män och över 60-åriga kvinnor som ytterligare har minst en stor riskfaktor (släkthistoria, förhöjt blodtryck, rökning, dyslipidemi eller albuminuri).
3. ASA bör inte användas på patienter med liten risk (< 5 % risk under de följande 10 åren) för kranskärlshändelse. Om risken är 5–10 % ska kliniskt övervägande tillämpas.
4. För ASA-allergiker bör användning av klopido­grel övervägas i situationer enligt punkt 1 och 2.
5. Efter akut koronärsyndrom används kombinationsbehandling med ASA och klopido­grel i 1 år.

ASA och primärprevention hos typ 2-diabetiker

Den största förändringen i rekommendationerna om användning av ASA för minskning av kardiovaskulär sjukdom i samband med diabetes har skett inom primärprevention. Nyttan som härleds från sekundärprevention stämmer kanske inte i omfattande skala utan biverkningarna av ASA som speciellt ökar tarmlödning nollställer nyttan.

I primärpreventionsundersökningarnas metaanalys minskade kardiovaskulära händelser med 9 % och händelser i blodflödet till hjärnan med 15 %. Ingendera minskningen var betydande (Pignone ym. 2010). I undersökningarna deltog sammanlagt 11 787 diabetespatienter.

I primärpreventionernas metaanalys konstaterades att blödningar ökade med 55 % i första hand i tarmområdet oberoende av diabetessituationen (Baigent ym. 2009). Resultatet representerar kanske den gynnsammaste delen av användarna av ASA eftersom patienter med ökad risk för tarmlödning hade lämnats utanför undersökningarna och antalet åldringar var ganska litet. Utifrån detta har de nyaste ESC/EASD-rekommendationerna (European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes) en litet strängare syn på användningen av ASA inom primärprevention (Rydén ym. 2013) än de nordamerikanska rekommendationerna (ADA 2013).

ASA rekommenderas för primärprevention endast i sådana fall när risken för en kranskärlshändelse är stor (tabell 2). Särskild försiktighet ska iaktas med patienter som har risk för tarmlödningar.

Jorma Lahtela

Med. dr, specialläkare inom inremedicin

Denna artikel har publicerats i Sic!-tidskriftens och -webbtidskriftens nummer 4/2013.

[Takaisin](#)

LITTERATUR

ADA. Standards of medical care in diabetes – 2013. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl): S11–S66.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81–106.

Baigent C, etc. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849–60.

Cook NR, etc. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 159: 77–85.

Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357: 2482–94.

Jack DB. One hundred years of aspirin. Lancet 1997; 350: 437–9.

Pignone M, etc. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 1395–402.

Rocca B, etc. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. J Thromb Haemost 2012; 10: 1220–30.

Rydén L, etc. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013; 34: 3035–87.

Santilli F, etc. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2010; 8: 828–37.

Yuan M, etc. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. Science 2001; 293: 1673–7.